

На правах рукописи

Родыгин Константин Сергеевич

**Хемоселективное и асимметрическое окисление
азотсодержащих полифункциональных сульфидов**

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2010

Работа выполнена в лаборатории химии окислительных процессов Института химии Коми научного центра Уральского отделения Российской Академии наук (г. Сыктывкар).

Научный руководитель	кандидат химических наук Рубцова Светлана Альбертовна
Научный консультант	член-корреспондент РАН, профессор, доктор химических наук Кучин Александр Васильевич
Официальные оппоненты	профессор, доктор химических наук Краснов Виктор Павлович , Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, г. Екатеринбург профессор, доктор химических наук Сосновских Вячеслав Яковлевич , УрГУ им. А.М. Горького, г. Екатеринбург
Ведущая организация	Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева, г. Н. Новгород

Защита диссертации состоится «20» декабря 2010 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 в ГОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: г. Екатеринбург, ул. Мира, 28, третий учебный корпус УрФУ, аудитория Х-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УрФУ.

Ваш отзыв в одном экземпляре, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 620002, Екатеринбург, К-2, ул. Мира, 19, УрФУ. Ученому секретарю совета Университета, тел. (343) 375-45-74, факс (343) 375-41-35, e-mail: orgchem@mail.ustu.ru

Автореферат разослан «__» ноября 2010 года

Ученый секретарь диссертационного совета, к.х.н.

 Т.А. Пospelова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Азотсодержащие сульфоксиды используются в качестве экстрагентов благородных металлов из руд, лигандов в асимметрическом синтезе, ингибиторов проявления в современных системах фотопрограммирования, пестицидов. Азотсодержащие гетероциклические сульфоксиды являются основными компонентами многочисленных лекарственных препаратов. Именно среди сульфоксидов имеются противоязвенные препараты, ингибиторы склеивания тромбоцитов, мощные антидепрессанты, иммуносупрессоры, активаторы и антагонисты калиевого и кальциевого каналов. Кроме того, сульфоксиды демонстрируют высокую активность против некоторых видов опухолей. Особое внимание привлекает синтез энантиомерно обогащенных и энантиомерно чистых сульфоксидов. Это связано с тем, что один энантиомер может оказывать положительное или нейтральное воздействие на организм, а другой – негативное (*Thalidomide*), в том числе вызывать летальный исход (*Robitussin*).

Наиболее привлекательным путем получения энантиомерно обогащенных сульфоксидов является металлокомплексное асимметрическое окисление исходных прохиральных сульфидов. Несмотря на довольно большое число исследований в этой области, механизмы практически всех происходящих процессов остаются неизвестными, а прогнозирование результатов не представляется возможным. Поэтому исследование закономерностей получения индивидуальных изомеров азотсодержащих сульфоксидов является **актуальной задачей**.

Целью работы являлся синтез и селективное окисление новых азотсодержащих сульфидов, а также получение новых хиральных салицилальдиминов и их применение в качестве лигандов в асимметрическом сульфоксидировании.

Научная новизна. Впервые получены и охарактеризованы азотсодержащие сульфиды, сульфоксиды (в т.ч. энантиомерно чистые и энантиомерно обогащенные). Также впервые получены фторированные пиразолсодержащие сульфоксиды. Установлена возможность таутомерии в данных соединениях (результаты рентгеноструктурного анализа новых соединений включены в Кембриджскую базу структурных данных (КБСД)). Установлена зависимость свойств производных имидазола от заместителя при N1-атоме и концентрации. Доказано образование комплекса бензимидазольных производных с модифицированным реагентом Шарплесса при добавлении различных органических оснований. Впервые в хемоселективном и асимметрическом сульфоксидировании некоторых азотсодержащих сульфидов в качестве окислителя был использован диоксид хлора. Синтезированы новые хиральные салицилальдимины на основе доступного 2-амино-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диола. Установлено, что все полученные основания Шиффа являются *анти*-изомерами.

Практическая значимость. Подобраны оптимальные условия синтеза азотсодержащих полифункциональных сульфидов. Предложен удобный одностадийный метод получения сульфидов из дисульфидов. Определены оптимальные условия реакций асимметрического окисления сульфидов, связанные с выбором окислителя, металла-комплексобразователя, лиганда, растворителя и условий проведения процесса. Полученные сведения о строении и свойствах производных имидазола являются необходимыми в исследованиях механизма асимметрического окисления подобных субстратов модифицированной системой Шарплесса.

Предложены новые каталитические системы, основанные на использовании впервые полученных хиральных салицилальдиминов в металлокомплексном катализе при асимметрическом окислении азотсодержащих гетероциклических сульфидов.

Апробация работы. По теме диссертации опубликовано 3 статьи (2 из них в рецензируемых журналах). Материалы диссертации представлены на 3 международных (Харьков, Украина, 2009; Минск, Беларусь, 2010; Флоренция, Италия, 2010) и 9 российских (Уфа, 2009 (2); Москва, 2009; Суздаль, 2009; С.-Петербург, 2010 (3); Уфа, 2010; Омск, 2010). Диссертация выполнена как часть плановых научно-исследовательских работ, проводимых в ИХ КНЦ УрО РАН по теме: «Органический синтез новых веществ и материалов; получение физиологически активных веществ на основе функциональных производных изопреноидов, липидов и природных порфиринов; асимметрический синтез. Научные основы химии и технологии комплексной переработки растительного сырья» (№ гос. регистр. 01.2.00950779), в рамках проектов по программе ОХНМ-01 (проект 09-Т-3-1015) и РФФИ (проект 10-03-00969). Работа поддержана Грантом Президента РФ по поддержке ведущих научных школ НШ-4028.2008.3; Министерством образования и науки Российской Федерации в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы, государственный контракт № 02.740.11.0081 от 15 июня 2009 г. (шифр заявки «2009-1.1-202-019-028»).

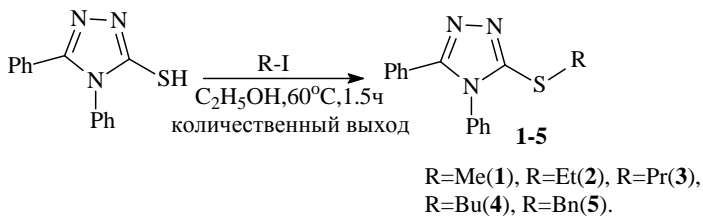
Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, выводов, списка литературы (153 наименований) и приложения. Объем работы 126 страниц машинописного текста, 23 рисунка и 10 таблиц. В первой главе приведен аналитический обзор современных методов асимметрического сульфоксидирования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 2. Синтез и окисление азотсодержащих сульфидов

2.1. Синтез азотсодержащих сульфидов – субстратов для окисления.

Триазолсодержащие сульфиды с количественным выходом были получены из соответствующих тиолов путем взаимодействия с алкилгалидами в спиртовом растворе щелочи (1-5).



Строение всех сульфидов (триазолсодержащих и всех последующих сульфидов и сульфоксидов) подтверждено методами ЯМР-, ИК-, масс-спектрологии и данными элементного анализа. Строение сульфида **5** удалось однозначно установить методом РСА (рис. 2.1.1).

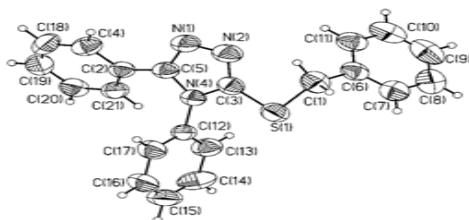
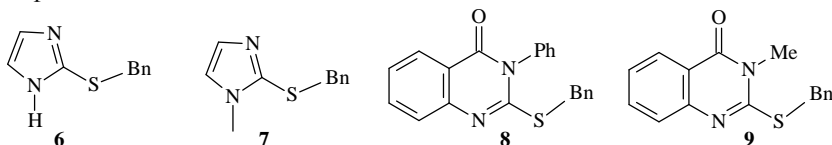
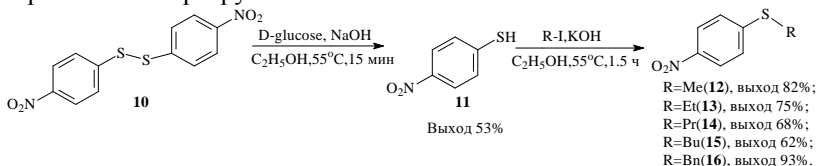


Рис. 2.1.1. Общий вид молекулы **5** по данным РСА

Аналогичным образом с количественными выходами были проведены синтезы имидазолсодержащих (**6,7**) и хиназолинсодержащих (**8,9**) сульфидов.

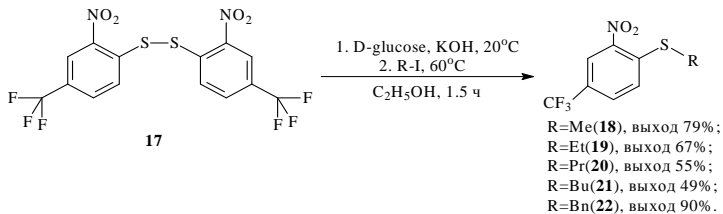


Также из *p*-нитрофенилтиола (**11**), синтезированного из 4,4'-динитродифенилдисульфида (**10**), путем взаимодействия с алкилиодидами были синтезированы арилалкилсульфиды **12-16**. Восстановителем являлся щелочной раствор глюкозы в спирте. Выбор глюкозы обусловлен необходимостью восстановления дисульфида до тиола с сохранением нитрогрупп.



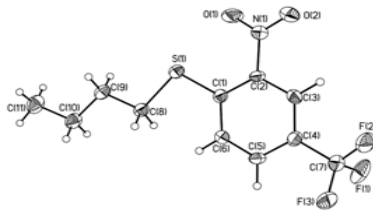
Данные ИК-спектроскопии свидетельствуют о сохранении нитрогрупп: 2 интенсивные полосы в областях ~ 1344 и ~ 1525 cm^{-1} , характерные для *m*-нитрозамещенных бензолов). Потери целевого продукта связаны в основном с процедурой его очистки. Как видно из приведенной выше схемы, выход сульфидов увеличивается с уменьшением алифатического заместителя, что, вероятнее всего, объясняется стерическими затруднениями, возникающими при подходе объемных групп к атому серы. Наибольший выход наблюдается для сульфида **16**.

Аналогичным образом были получены фторированные нитробензолсодержащие сульфиды **18-22**. Однако наряду с известной двухстадийной методикой получения сульфидов (через тиол), нами был предложен одностадийный способ (из дисульфида **17**, минуя стадию выделения тиола), благодаря которому выход конечных сульфидов был увеличен на 30-40%.



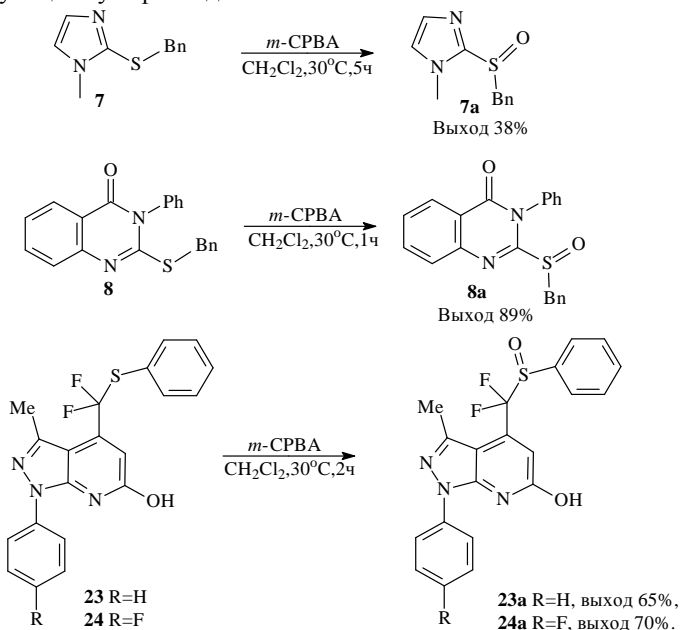
Как видно из схемы, закономерности, связанные с выходами фторированных сульфидов, такие же, как и в случае с *m*-нитробензолсодержащих сульфидов.

Строение сульфида **21** удалось однозначно установить методом РСА (рис. 2.1.2).



Глава 2.2. Хемоселективное окисление азотсодержащих гетероциклических сульфидов.

В настоящей работе подобраны условия хемоселективного окисления сульфидов **7**, **8**, 4-[дифтор(фенилсульфанил)метил]-1-фенил-3-метилпиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ола (**23**), 4-[дифтор(фенилсульфанил)метил]-1-(4-фторфенил)-3-метилпиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ола (**24**) *мета*-хлорпероксибензойной кислотой (*m*-CPBA) в соответствующие сульфоксиды.



В результате окисления сульфидов *m*-CPBA в дихлорметане при 30°C и соотношении сульфид:окислитель, равным 1:1, с прямым порядком подачи реагентов получены соответствующие сульфоксиды с выходами 38-89%. Структура соединений **23a** и **24a** однозначно установлена методами ЯМР-спектроскопии и PCA. В ^1H -спектрах присутствует сигналы, соответствующие протонам пиразольного цикла и двум шестичленным ароматическим системам, а ^{13}C -спектры указывают на сохранение структур. В ^{19}F -спектрах вместо синглета, соответствующего двум атомам фтора в сульфиде, находящихся в непосредственной близости от атома серы, появился сигнал, соответствующий АВ-системе, вследствие образования хирального центра (S=O группы). Сульфоксиды **23a** и **24a** могут существовать в лактамной и лактимной формах, что подтверждается ^{19}F -спектрами и различной подвижностью соединений на ТСХ-пластинах. Однозначно строение для **23a** и **24a** удалось установить методом PCA (рис. 2.2.1, 2.2.2).

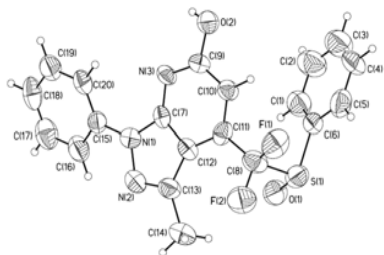


Рис. 2.2.1. Общий вид молекулы **23a** по данным PCA

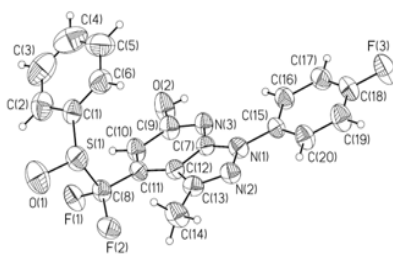
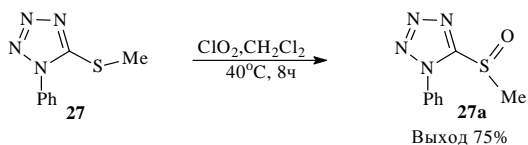
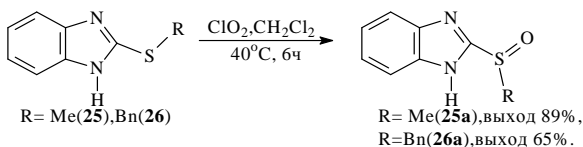
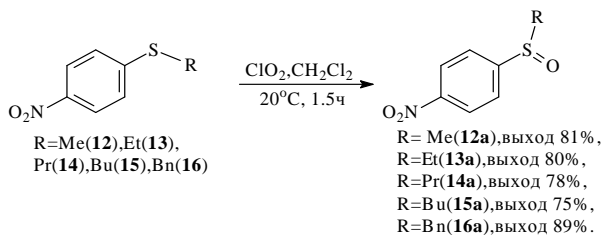
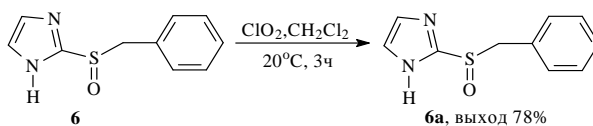
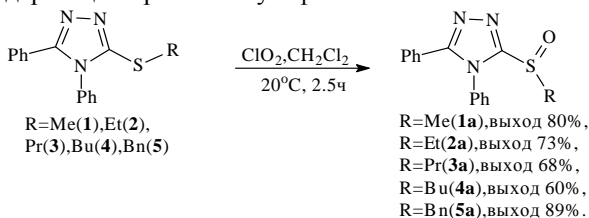


Рис. 2.2.2. Общий вид молекулы **24a** по данным PCA

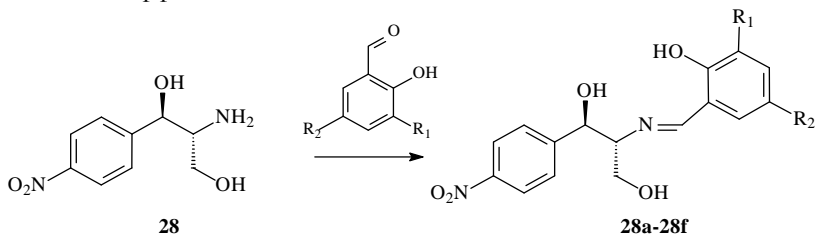
Для окисления сульфидов **1-5**, **12-16**, **25**, **26**, **27** использовали диоксид хлора при 20-40°C и мольном соотношении сульфид:окислитель, равном 1:1, что привело к образованию соответствующих сульфоксидов с выходом 60-89%, не содержащих примесей сульфонов.



Окисление проводилось при различных способах подачи окислителя (водный раствор ClO_2 , раствор ClO_2 в дихлорметане, барботированием газообразного ClO_2 в реакционную смесь). Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что конверсия сульфидов и выход сульфоксидов практически не зависят от способа подачи окислителя. Кроме того, методом ВЭЖХ и ГЖХ показано, что хлорированных продуктов не образуется. Таким образом, использование диоксида хлора в качестве селективного окислителя сульфидов является перспективным.

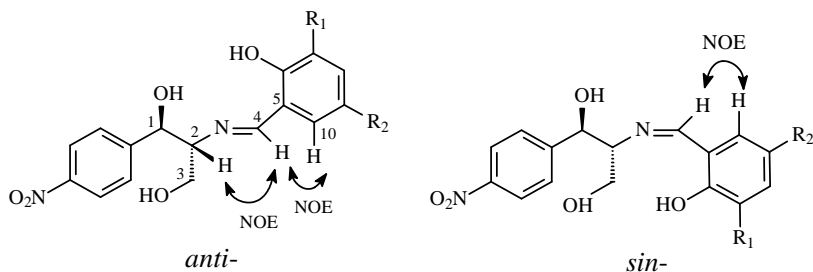
Глава 2.3. Синтез новых хиральных салицилальдиминов

Величина энантиомерного избытка образующихся сульфоксидов зависит от природы лиганда, используемого в асимметрическом сульфоксидировании. Поэтому разработка методов синтеза и получения новых соединений, пригодных для использования в качестве лигандов, является актуальной задачей. Одним из наиболее удобных способов синтеза хиральных салицилальдиминов является реакция взаимодействия аминов с салициловыми альдегидами. В качестве исходных реагентов нами были использованы различные салициловые альдегиды и доступный (1*R*,2*R*)-2-амино-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диол (**28**), являющийся ключевым интермедиатом при получении левомецитина. При взаимодействии эквимольных количеств альдегидов и **28** в этиловом спирте при комнатной температуре с количественными выходами были получены хиральные основания Шиффа **28a-28f**.



$\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$ (**28a**); $\text{R}_1=\text{R}_2=t\text{-Bu}$ (**28b**); $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Br}$ (**28c**); $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{I}$ (**28d**); $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{Cl}$ (**28e**); $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{Br}$ (**28f**).

Полученные основания Шиффа неустойчивы на свету (разрыв связи $\text{C}=\text{N}$ подтверждается методом ВЭЖХ и данными масс-спектрологии). В темноте соединения устойчивы в течение длительного времени. Абсолютную конфигурацию полученных салицилальдиминов определили, исходя из известной конфигурации **28**. В двумерных спектрах NOESY наблюдалось взаимодействие протона при C4 ($\text{N}=\text{CH}$) с протонами при C2 и C10. Такое взаимодействие возможно только в случае *анти*-изомеров.

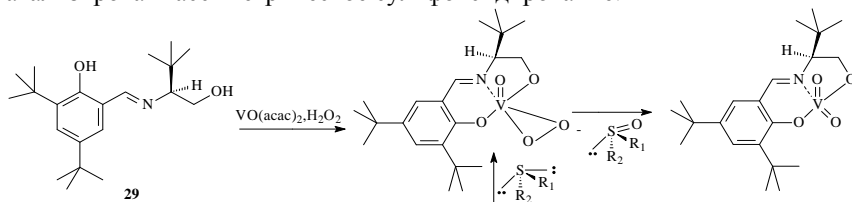


Все полученные Шиффовы основания в дальнейшем были использованы в качестве лигандов в асимметрическом сульфоксидировании.

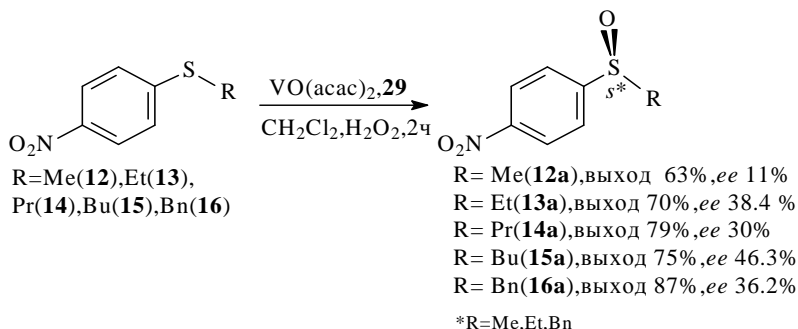
Глава 2.4. Асимметрическое окисление азотсодержащих полифункциональных сульфидов

2.4.1. Асимметрическое окисление нитробензолсодержащих сульфидов

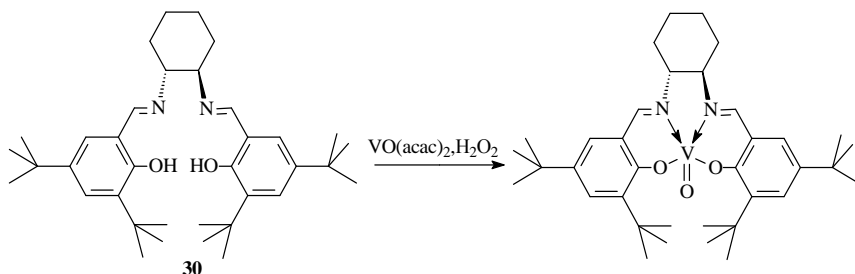
Окисление арилалкилсульфидов **12-16** проводили в присутствии каталитической системы Больша. Хиральные комплексы были получены *in situ* из ацетилацетоната ванадила(IV) ($\text{VO}(\text{acac})_2$) и коммерческого (*S*)-(-)-2-(3,5-ди-*трет*-бутилсалицилиденамино)-3,3-диметил-1-бутанола (**29**). $\text{VO}(\text{acac})_2$, при действии на него хиральных салицилальдимино, подвергается лигандному обмену с образованием комплексов, способных катализировать асимметрическое сульфоксидирование.



Применение пероксида водорода в подобных системах позволило получить наибольший выход целевых *n*-нитробензолсодержащих энантиомерно обогащенных сульфоксидов. Энантиомерный избыток *n*-нитробензолсодержащих сульфоксидов (а также всех последующих определяли методом ВЭЖХ на колонках с хиральными фазами Kromasil® 5-AmyCoat, Chiralcel OJ-H, Chiralpak AD, Chiralcel OD-H).



Ведение реакции в присутствии данной каталитической системы позволило получить сульфоксиды с большим значением *ee* чем в случае других систем. Вероятно, это связано с тем, что тридентатный лиганд **29** экранирует подступы к пероксидным атомам кислорода, и нуклеофильная атака сульфида происходит по пероксидному атому кислорода только с одной стороны. Этим объясняется наибольшая энантиоселективность процесса в присутствии металлокомплексного катализатора. Наличие нитрогруппы в бензольном кольце в *para*-положении приводит к перераспределению электронной плотности с ее смещением к нитрогруппе, вследствие чего атом серы еще более обедняется электронной плотностью, т.е. электроны атома серы в большей степени вовлечены в единую электронную систему бензольного кольца. Это ведет к снижению выходов сульфоксидов в сравнении с субстратами, не содержащими нитрогруппы в *para*-положении. Величина энантиомерного избытка образующихся сульфоксидов зависит от стерических и электронных факторов. Поэтому общей зависимости *ee* от длины заместителя не наблюдается. С одной стороны увеличение углеродной цепочки ведет к большим стерическим затруднениям, а с другой – происходит большее смещение электронной плотности к атому серы, благодаря положительному индуктивному эффекту алкильной группы. Абсолютная конфигурация некоторых *n*-нитробензолсодержащих сульфоксидов была определена исходя из сравнения углов оптического вращения с литературными данными. Ведение окисления по Больму с применением в качестве лиганда (*S,S*)-(+)-*N,N'*-бис(3,5-ди-*трет*-бутилсалицилиден)-1,2-циклогександиамина **30** привело к снижению энантиомерного избытка образующихся сульфоксидов. С подобными C_2 -симметричными лигандами саленового типа $\text{VO}(\text{acac})_2$ образует комплексы, в которых пероксидный атом кислорода находится над плоскостью, в которой располагается молекула. Лиганд в данном случае не экранирует подступы к пероксидным атомам кислорода, и атака по атому кислорода может происходить по нескольким направлениям.



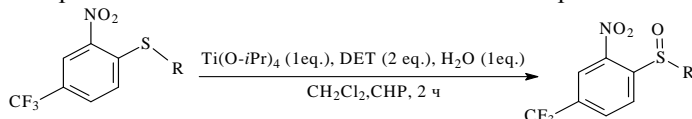
Этот фактор определяет более низкую энантиоселективность в подобных процессах. Арилалкилсульфиды не являются пространственно затрудненными субстратами, поэтому использование в качестве лиганда тридентантного **29** при металлокомплексном сульфоксидировании по Болму приводит к лучшим результатам.

Каталитические системы, основанные на модифицированном реагенте Шарплесса, а также системы, построенные на титановых комплексах с хиральными салицилальдимидами, оказались неэффективны при окислении арилалкилсульфидов, что было продемонстрировано нами на примере окисления **15** (табл.2.4.1.1).

Таблица 2.4.1.1. Влияние природы лиганда и каталитических систем на энантиомерный избыток **15a**.

Каталитическая система	Окислитель	Выход (%)	ee (%)
VO(acac) ₂ / 29	H ₂ O ₂	89	46.3
VO(acac) ₂ / 29	ClO ₂ (хлороформ)	91	2.5
VO(acac) ₂ / 29	ТВНР	79	3.0
VO(acac) ₂ / 30	H ₂ O ₂	85	2.0
Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄ /(+)-DET/H ₂ O	ClO ₂ (хлороформ)	87	2.6
Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄ /(+)-DET/H ₂ O	ТВНР	79	3.5
Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄ /H ₂ O/ 30	ТВНР	81	3.4

Однако фторпроизводные нитробензолсодержащих сульфидов оказались устойчивыми при окислении по Болму, что связано с введением в бензольное кольцо еще одной электроноакцепторной группы (CF₃). Поэтому в случае сульфидов **31-35** более предпочтительной для асимметрического окисления оказалась система Шарплесса.



R=Me(**31**),Et(**32**,Pr(**33**),Bu(**34**),Bn(**35**)

R= Me (**31a**), выход 60%, ee 20 %
 R= Et (**32a**), выход 52%, ee 68 %
 R= Pr (**33a**), выход 47%, ee 62 %
 R= Bu (**34a**), выход 40%, ee 11 %
 R= Bn (**35a**), выход 85%, ee 78 %

Конверсия исходных сульфидов уменьшалась с увеличением индуктивного эффекта заместителя при галогене. Выходы сульфоксидов также сильно зависели от природы заместителя при атоме серы: с увеличением индуктивного эффекта (с ростом длины цепочки) выход уменьшался. Повышение температуры до 60 °С не привело к увеличению конверсии сульфидов и выхода сульфоксидов, при дальнейшем повышении температуры наблюдалось осмоление.

Как и в случае с асимметрическим окислением *m*-нитробензолсодержащих сульфидов, общей зависимости *ее* от величины заместителя не наблюдается. Вероятнее всего, значение энантиомерного избытка является результатом совокупности влияний электронных и стерических факторов в каждом случае.

Строение сульфоксидов **31a** и **34a** удалось однозначно установить методом РСА (рис. 2.4.1.1 и 2.4.1.2).

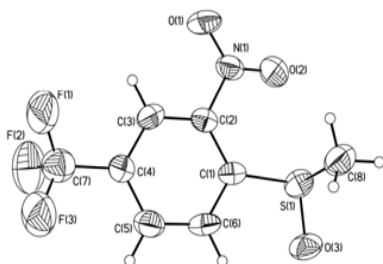


Рис. 2.4.1.1. Общий вид молекулы сульфоксида **31a** по данным РСА

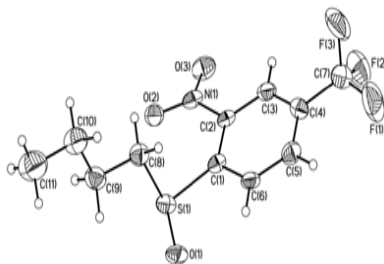


Рис. 2.4.1.1. Общий вид молекулы сульфоксида **34a** по данным РСА

Таким образом, система Шарплесса оказалась достаточно эффективна при окислении фторпроизводных нитробензолсодержащих сульфидов. Установлено, что в данных условиях конверсия сульфидов и выход сульфоксидов зависят от природы заместителя при атоме серы, а изменение температуры не ведет к увеличению выходов сульфоксидов.

2.4.2. Асимметрическое окисление тетразол- и триазолсодержащих сульфидов

Сульфид **27** оказался устойчивым к окислению пероксидом водорода, ТВНР и СНР, что, вероятнее всего, связано с вовлечением электронов атома серы в единую электронную систему тетразольного кольца, имеющего при первом атоме азота электроноакцепторный фенильный заместитель. При повышении температуры мы наблюдали увеличение выхода сульфоксида, однако с повышением температуры наблюдалось также и разложение окислителя. Строение **27a** удалось однозначно установить методом РСА (рис. 2.4.2.1).

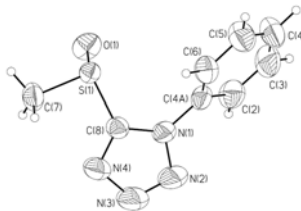


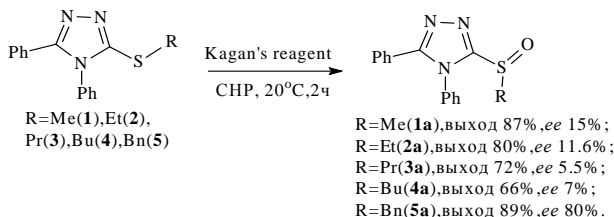
Рис. 2.4.2.1. Строение молекулы соединения **27a** по данным РСА

Система Больма оказалась неэффективна для асимметрического сульфоксидирования **27**: реакция не шла, а при дальнейшем повышении температуры наблюдалось разрушение катализатора. Модифицированная Каганом система Шарплесса также оказалась неэффективна, как и катализаторы на основе C_2 - и C_3 -симметричных коммерчески доступных лигандов **30** и **29**. Использование синтезированного нами хирального основания Шиффа **28b** в качестве лиганда в комплексе с $Ti(O-iPr)_4$ позволило получить сульфоксид с выходом 75% и энантиомерным избытком 10.3% (табл. 2.4.1.1).

Таблица 2.4.2.1. Влияние каталитической системы на энантиомерный избыток **27a**.

Каталитическая система	Окислитель	Выход (%)	ee (%)
$VO(acac)_2$ / 29(30)	H_2O_2	реакция не идет	
$Ti(O-iPr)_4$ /(-)-DET	ТВНР	52	1.6
$Ti(O-iPr)_4$ / 28b	ТВНР	75	10.3
$Ti(O-iPr)_4$ / 29(30)	ТВНР	55	рац.

Для асимметрического окисления сульфидов **1-5** была выбрана модифицированная Каганом система Шарплесса (соотношение реагентов $Ti(O-iPr)_4$:DET: H_2O , равное 1:2:1). Окисление проводили СНР в CH_2Cl_2 при 20°C.



Замена ТВНР на СНР в случае **5a** привела к увеличению энантиомерного избытка образующегося сульфоксида (с 68 до 80%, при этом выход увеличился с 75 до 89%, а время реакции пришлось увеличить с 1.5 до 2 ч). Такое увеличение энантиоселективности мы объясняем возникающими дополнительными пространственными затруднениями,

создаваемыми более объемными молекулами СНР. Это приводит к снижению скорости реакции и увеличению *ee* конечного сульфоксида.

2.4.3. Асимметрическое окисление имидазолсодержащих сульфидов

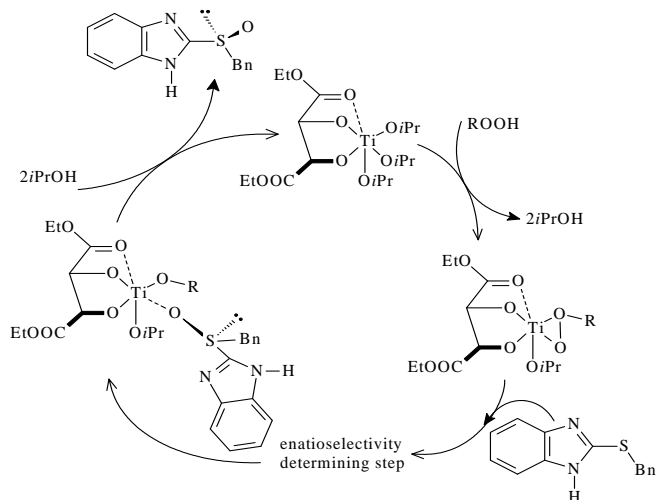
Для подбора наиболее эффективных условий асимметрического окисления имидазолсодержащих субстратов в качестве модельного соединения был выбран сульфид **26**. Окисление проводили по Больму в присутствии $\text{VO}(\text{acac})_2$ и **29** и **30** в качестве лигандов в течение 16 ч при 0-5°C в CH_2Cl_2 при соотношении субстрат:окислитель, равным 1:1; по Шарплессу в присутствии $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$, DET и воды при тех же остальных условиях; по Фуджиту в присутствии $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ и **29**, **30** в качестве хиральных салицилальдиминов (табл. 2.4.3.1)

Таблица 2.4.3.1. Влияние природы каталитической системы на энантиомерный избыток **26a**.

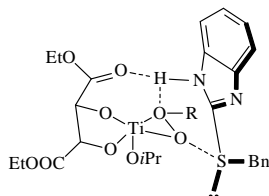
Каталитическая система	Окислитель	Выход (%)	<i>ee</i> (%)	$[\alpha]_D^{25}$
$\text{VO}(\text{acac})_2/\mathbf{29}$	H_2O_2	89	4.2	-8
$\text{VO}(\text{acac})_2/\mathbf{29}$	$\text{ClO}_2(\text{хлороформ})$	91	6.3	+12
$\text{VO}(\text{acac})_2/\mathbf{29}$	ТВНР	79	1.7	-4
$\text{VO}(\text{acac})_2/\mathbf{30}$	H_2O_2	88	23.0	-44
$\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4/(+)\text{-DET}/\text{H}_2\text{O}$	$\text{ClO}_2(\text{хлороформ})$	89	4.9	-9
$\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4/(+)\text{-DET}/\text{H}_2\text{O}$	ТВНР	81	23.4	-44
$\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4/\text{H}_2\text{O}/\mathbf{29}$	$\text{ClO}_2(\text{хлороформ})$	89	2.0	-4
$\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4/\text{H}_2\text{O}/\mathbf{29}$	ТВНР	82	3.7	-7
$\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4/\text{H}_2\text{O}/\mathbf{30}$	ТВНР	82	4.1	-8

Увеличение выхода продукта наблюдается с переходом от органического пероксида к пероксиду водорода. Максимальные выходы получены при участии ClO_2 . Мы связываем это с тем, что диоксид хлора является более активным окислительным агентом. Установлено, что при его участии в системе Больма идет обращение конфигурации образующегося сульфоксида. Вероятно, образование противоположного энантиомера связано с изменением стереохимии реакции при действии диоксида хлора на каталитический комплекс. Невысокий энантиомерный выход, скорее всего, связан с разрушением каталитического комплекса под действием весьма активного диоксида хлора.

Довольно часто в модифицированный Каганом реагент Шарплесса вводят амины. В случае асимметрического окисления имидазолсодержащих субстратов такая модификация играет ключевую роль при получении наиболее энантиомерно обогащенных сульфоксидов. Согласно приведенной ниже схеме между имидазольным фрагментом сульфида и каталитическим комплексом образуются прочные водородные связи. Роль амина на сегодняшний день остается неизвестной.



Такая последовательность цикла характерна для всех имидазолсодержащих субстратов, поэтому именно система Кагана является предпочтительной при окислении имидазолсодержащих сульфидов. Предполагается, что в комплексе, определяющем энантиоселективность реакции, происходит образование водородных связей между имидазольным атомом водорода субстрата, эфирными карбонильными группами и пероксидным атомом водорода.



Такой комплекс является более устойчивым, а образование подобного интермедиата – энергетически более выгодным за счет дополнительной стабилизации водородными связями. Тот факт, что атом водорода имидазольного цикла играет ключевую роль в энантиоселективности реакции, подтверждается результатами асимметрического окисления субстратов (как описанных в литературе, так и синтезированных нами), содержащих у первого атома азота какой-либо заместитель вместо атома водорода. Например, асимметрическое окисление **7** в этих же условиях привело к рацемическому сульфоксиду, а изменение природы каких-либо заместителей в молекуле не приводит к энантиомерно обогащенным продуктам. Таким образом, возможность существования подобного интермедиата делает протекание реакции по этому пути наиболее

энергетически выгодным, а образование противоположного энантиомера сводится к минимуму.

Введение в каталитическую систему органических оснований (например, аминов) привело к существенному увеличению энантиомерных избытков образующихся сульфоксидов. Вероятно, это связано с образованием новых комплексов, способных катализировать энантиоселективное окисление в большей степени. Влияние аминов (табл. 2.4.3.2) обусловлено как минимум двумя факторами: электронными взаимодействиями и стерическими затруднениями.

Таблица 2.4.3.2. Влияние природы амина на энантиомерный избыток **26a** (соотношение амин:Ti(O-*i*Pr)₄=1:1).

Амин	Выход (%)	ee (%)
<i>N,N'</i> -диизопропилэтиламин (ДИЭА)	96	81.0
Триэтиламин (ТЭА)	95	44.5
Диэтаноламин	90	12.3
Морфолин	91	14.0
Трибутиламин	93	22.0
Триоктиламин	92	17.5
<i>N</i> -метилдиэтаноламин	92	14.6

Введение аминов в аналогичные системы, но с субстратами, не содержащими имидазольный атом водорода, не приводит к увеличению *ee*. Вероятно, амин участвует в построении нового более активного каталитического комплекса. Основные свойства амина могут привести к более прочным ассоциатам с комплексом металл-лиганд-субстрат за счет образования более прочных водородных связей, вследствие чего образование такого интермедиата будет энергетически более выгодным, что поведет к большей энантиоселективности реакции. Кроме того, образование нового комплекса с участием амина связано с дополнительными стерическими затруднениями, возникающими при подходе субстрата к каталитически активному центру. Более разветвленный ДИЭА, вероятно, в большей степени экранирует возможные направления взаимодействий между субстратом и комплексом. Интересным оказался тот факт, что введение ДИЭА в систему Больма, основанную на VO(acac)₂ и **30**, привело к тому, что сульфоксид просто не образовывался. Скорее всего, это объясняется тем, что амин, образуя прочные связи с комплексом металл-лиганд, полностью экранировал подход к пероксидному атому кислорода.

Методом УФ-спектроскопии нами было показано, что введение амина приводит к изменению максимумов поглощения комплекса металл-лиганд-субстрат (рис. 2.4.3.1).

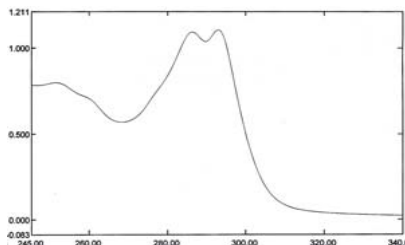


Рис. 2.4.3.1. УФ-спектр
каталитической системы
 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4/\text{DET}/\mathbf{26}$

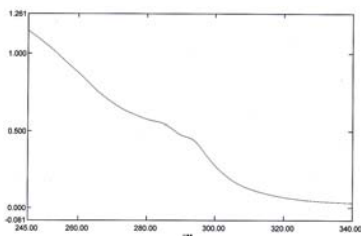


Рис. 2.4.3.2. УФ-спектр
каталитической системы
 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4/\text{DET}/\mathbf{26}/\text{ДИЭА}$

В УФ-спектре ДИЭА не наблюдается максимумов поглощения, однако его добавление в каталитическую систему приводит к существенному изменению электронной структуры комплекса $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4/\text{DET}/\mathbf{26}$. В спектре комплекса наблюдается 4 максимума поглощения: 286.3, 293.0, 251.0 и 260.0 см^{-1} . При добавлении амина наблюдается увеличение поглощения в области 250-270 см^{-1} , в то время как область $>300 \text{ см}^{-1}$ практически не претерпевает изменений. Мы предполагаем, что такие сильные возмущения обусловлены образованием более прочных водородных связей между имидазольным атомом водорода и каталитическим комплексом со смещением NH-протона в большей степени к комплексу.

На примере ТЭА нами было выявлено, что оптимальным соотношением $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$:амин является соотношение 1:2 (65.7% *ee*); в случае соотношения 1:1 – 44.5% *ee*; соотношение 1:4 – 17.6% *ee*. Это позволяет сделать вывод о том, что образование нового каталитического комплекса идет с участием двух молекул амина на одну молекулу $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$. Таким образом, при соотношении 1:1 в системе одновременно существуют как минимум два комплекса: классический комплекс $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4/\text{DET}$ и комплекс, модифицированный амином. Благодаря наличию последнего энантиоселективность процесса возрастает (с 23.4 до 44.5%). В случае четырехкратного избытка амина, вероятно, идет образование еще одного комплекса, осуществляющего асимметрическое сульфоксидирование менее селективно.

Замена растворителя (CH_2Cl_2 на толуол) привела к увеличению энантиомерного избытка образующегося сульфоксида. Мы связываем это с сольватирующей способностью растворителей. Вероятно, толуол обладает большей сольватирующей способностью по отношению к исследуемым реагентам, что ведет к возникновению дополнительных стерических затруднений, увеличению энантиоселективности реакции и снижению скорости.

Имидазолсодержащие сульфиды являются классическими амфотерными соединениями, способными как отдавать, так и принимать протоны. Кроме того, возможна миграция имидазольного протона от одного атома азота к

другому. Вероятнее всего, в случае полярного растворителя подобные процессы возможны в большей степени. В дополнение к этому, имидазольные атомы водорода могут образовывать водородные связи с атомами растворителя, соответственно, образование водородных связей с каталитическим комплексом будет затруднено. Вероятно, именно этим объясняется зависимость *ee* от сольватирующей способности растворителя.

Учитывая все указанные выше факторы, нам удалось окислить в асимметрическом варианте имидазолсодержащие сульфиды **6**, **25**, **26** с получением соответствующих сульфоксидов с энантиомерным избытком ~97-98%, выходом 65-96% и содержанием сульфона не более 2%. Абсолютную конфигурацию (*S*) и строение сульфоксидов **25a**, **26a**, а также соответствующих сульфонов удалось установить методом PCA (рис. 2.4.3.1 и рис. 2.4.3.2). Абсолютная конфигурация сульфоксида **6a** была определена исходя из сравнения угла оптического вращения с литературными данными.

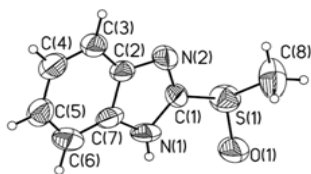


Рис. 2.4.3.2. Строение молекулы соединения **25a** и соответствующего сульфона по данным PCA

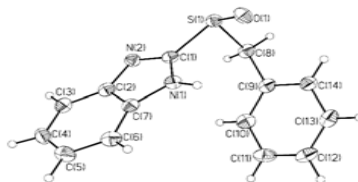


Рис. 2.4.3.3. Строение молекулы соединения **26a** и соответствующего сульфона по данным PCA

Модифицированная система Шарплесса имеет ряд недостатков. Это необходимость реагентных количеств каталитической системы и постоянный контроль влажности. Система Больма позволяет использовать ~1% катализатора и вести реакцию в открытой колбе. Однако система Больма является неэффективной при окислении имидазолсодержащих сульфидов. Использование $\text{VO}(\text{acac})_2$ и синтезированных нами хиральных салицилальдиминов **28a-28f** позволило получить **26a** с энантиомерным избытком до 49.4% (табл. 2.4.3.3). Реакция протекала при 0°C в CH_2Cl_2 в течение 16 ч.

Таблица 2.4.3.3. Влияние природы лиганда на энантиомерный избыток **26a**.

№	Каталитическая система	Выход (%)	ee (%)
1	VO(acac) ₂ / 28a	85	10.6
2	VO(acac) ₂ / 28b	89	20.9
3	VO(acac) ₂ / 28c	92	2.3
4	VO(acac) ₂ / 28d	93	49.4
5	VO(acac) ₂ / 28e	96	27.6
6	VO(acac) ₂ / 28f	86	45.0

Объяснение полученных закономерностей связано с результирующим эффектом электронных и стерических факторов. Объемные *трет*-бутильные группы **28b** создают дополнительные стерические затруднения при подходе субстрата к активному центру каталитического комплекса в сравнении с атомами водорода **28a**, вследствие чего наблюдается увеличение *ee* в два раза. Это же подтверждается использованием в качестве лиганда **28d** с двумя объемными атомами иода (максимальное значение *ee*). Кроме того, энантиоселективность возрастает с увеличением электроноакцепторных свойств заместителей (хлор – 27.6 *ee*, бром – 45 *ee*, диод – 49.4 *ee*). Возможно, что в случае **28c** атомы брома способствуют равновероятной координации субстрата на комплексе в разных плоскостях или приводят к потере каталитической активности, что может быть связано с большим дефицитом электронов в бензольном кольце, т.к. для эффективной работы комплекса необходимо строго определенное значение зарядов на близлежащих атомах и строго определенная геометрия комплекса. Таким образом, нами впервые были получены имидазолсодержащие сульфоксиды с *ee* до 49.4% в присутствии каталитических количеств VO(acac)₂ и синтезированных нами хиральных салицилальдиминов.

Глава 2.5. Межмолекулярные взаимодействия в имидазолсодержащих субстратах

Нами была обнаружена зависимость характера сигналов в ЯМР-спектрах имидазолсодержащих субстратов от концентрации (рис. 2.5.1).

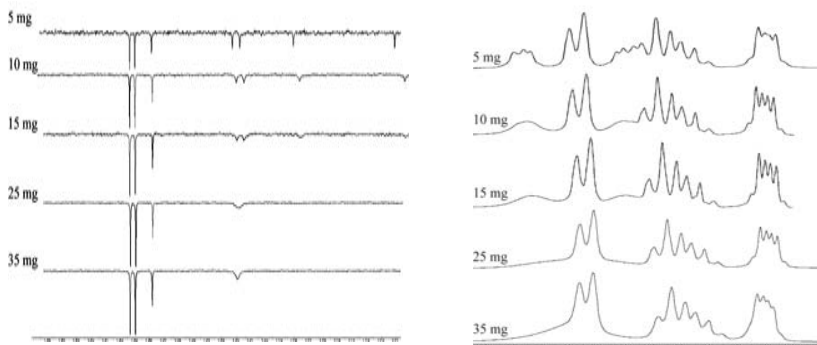


Рис. 2.5.1. Фрагменты ЯМР-спектров **26** разных концентраций.

В приведенных спектрах (все спектры зарегистрированы в ДМСО при комнатной температуре) показана область химических сдвигов ароматических атомов. В ^{13}C -спектрах сигналы 129.3, 128.8 и 127.8 м.д. соответствуют атомам углерода фенильной группы. Остальные 4 сигнала (121.7, 122.0, 117.9 и 110.8 м.д.) относятся к атомам углерода бензимидазольной части молекулы. С увеличением концентрации субстрата при прежних условиях регистрации спектров наблюдается появление одного нового уширенного сигнала в области 122.0 м.д., и вырождение двух сигналов в областях 117.9 и 110.8 м.д. В ПМР-спектре наблюдается образование плато вместо мультиплетов двух бензимидазольных протонов. Имидазолсодержащие субстраты являются амфотерными соединениями, способными выступать в роли доноров и акцепторов протонов. В случае разбавленных растворов положение NH-протона фиксировано, а с увеличением концентрации начинается интенсивный межмолекулярный обмен, в результате которого молекула соединения может принять или отдать протон. Таким образом, в растворе одновременно существуют как минимум три вида молекул: нейтральная, катион с еще одним протоном у второго атома азота и анион без протонов при атомах азота. Вследствие этого, происходит постоянное изменение заряда на бензимидазольной части молекулы и, следовательно, на соседних атомах углерода и водорода (входящих в бензимидазольный цикл). Постоянно меняющиеся заряды на данных атомах приводят к постоянному изменению химического сдвига. Поэтому соответствующие сигналы имеют не строго определенное значение химического сдвига, а «размазываются», сливаясь, в конечном счете, с фоновым сигналом. Такое поведение характерно для исследованных нами имидазолсодержащих сульфидов, сульфоксидов и сульфонов и, по-видимому, распространяется на все производные имидазола. Стоит отметить, что, в случае, например, метилпроизводных имидазола подобных закономерностей не наблюдается, а при окислении подобных субстратов по Шарплессу получают рацематы. Таким образом, ЯМР-спектры субстратов

различных концентраций могут оказаться полезными при прогнозировании результатов асимметрического сульфоксидирования по Шарплессу.

ВЫВОДЫ

1. Впервые получены азотсодержащие сульфиды взаимодействием соответствующих тиолов с алкилиодидами. Предложен одностадийный способ получения сульфидов из дисульфидов.

2. Установлено, что в результате хемоселективного окисления азотсодержащих сульфидов *m*-CPBA и диоксидом хлора образуются сульфоксиды с выходами 38-89%. Показано, что окисление протекает хемоселективно без образования хлорированных продуктов.

3. Найдены новые каталитические системы на основе комплексов ванадия и титана с впервые полученными Шиффовыми основаниями, позволяющие получать азотсодержащие гетероциклические сульфоксиды с *ee* до 49,4%. Методом ЯМР-спектроскопии доказано, что полученные салицилальдимины являются *анти*-изомерами.

4. Проведено асимметрическое сульфоксидирование азотсодержащих сульфидов в соответствующие энантиомерно обогащенные и энантиомерно чистые сульфоксиды с выходами 63-96%.

5. Подобраны оптимальные модификации системы Шарплесса для асимметрического сульфоксидирования имидазолсодержащих субстратов (двукратный избыток ДИЭА по отношению к $Ti(O-iPr)_4$ и ведение реакции в толуоле).

6. Методом УФ-спектроскопии впервые показано, что введение амина в модифицированную систему Шарплесса приводит к существенному изменению электронного строения каталитического комплекса.

7. Установлено, что в растворах имидазолсодержащих субстратов происходит межмолекулярный обмен протонами, интенсивность которого зависит от концентрации.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Родыгин К. С., Рубцова С. А., Кучин А. В., Логинова И. В., Полукеев В. А. Асимметрическое окисление 2-(бензилтио)-1*H*-бензимидазола с использованием хиральных комплексов титана(IV) и ванадия(IV) // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2010. Т. 53. № 7. С. 16-20.

2. Родыгин К. С., Рубцова С. А., Алексеев И. Н., Кучин А. В. Новые хиральные азометины на основе 2-амино-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диола // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2010. Т. 53. № 8. С. 8-11.

3. Родыгин К. С. Асимметрическое окисление полифункциональных сульфидов // Ежегодник Института химии Коми НЦ УрО РАН. 2009. С. 83-85.

Материалы работы докладывались на конференциях:

1. Родыгин К. С., Рубцова С. А., Кучин А. В. Синтез энантиомерно обогащенного 2-(бензилсульфинил)-1H-бензимидазола // Тезисы докладов VII Всероссийской конференции с молодежной научной школой «Химия и медицина, ОРХИМЕД-2009». Уфа, 2009. С. 253.

2. Родыгин К. С., Рубцова С. А., Кучин А. В. Применение пероксидов в синтезе энантиомерно обогащенных полифункциональных сульфоксидов // Тезисы докладов XII Всероссийской научной конференции по химии органических и элементоорганических пероксидов». Уфа, 2009. С. 81.

3. Rodygin K. S., Rubtsova S. A., Kutchin A. V. Asymmetric Oxidation of 2-benzylthio-1H-benzimidazole and 1-phenyl-5-methylthiotetrazole // V International Conference «Chemistry of nitrogen containing heterocycles». Abstracts. Kharkov, Ukraine, 2009. P. 121.

4. Родыгин К. С., Рубцова С. А., Кучин А. В. Асимметрическое окисление полифункциональных сульфидов // Тезисы докладов Всероссийской конференции по органической химии. Москва, 2009. С. 362.

5. Родыгин К. С., Рубцова С. А., Кучин А. В. Асимметрическое окисление сульфидов // Тезисы докладов XII молодежной конференции по органической химии. Суздаль, 2009. С. 353.

6. Крымская Ю. В., Родыгин К. С., Рубцова С. А., Кучин А. В. Металлокомплексные системы на основе V(IV) и новых оснований Шиффа в асимметрическом сульфоксидировании фенилфенацисульфида // Тезисы докладов Всероссийской молодежной конференции-школы «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии XXI века». Санкт-Петербург, 2010. С. 201.

7. Родыгин К. С., Рубцова С. А., Кучин А. В. Новые хиральные основания Шиффа на основе 2-(амино)-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диола // Тезисы докладов Всероссийской молодежной конференции-школы «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии XXI века». Санкт-Петербург, 2010. С. 208.

8. Родыгин К. С., Рубцова С. А., Кучин А. В. Получение и хемоселективное окисление диоксидом хлора 2-(бензилтио)-1-метилимидазола и 3-(бензилтио)-4,5-дифенил-1,2,4-триазола // Тезисы докладов Всероссийской научной молодежной школы-конференции «Химия под знаком СИГМА. Исследования, инновации, технологии». Омск, 2010. С. 348.

9. Rodygin K. S., Rubtsova S. A., Kutchin A. V. Asymmetric Oxidation of 2-(benzylsulfanyl)-1H-benzimidazole, 3-(benzylsulfanyl)-4,5-diphenyl-1,2,4-triazole and 5-(methylsulfanyl)-1-phenyltetrazole // International conference on chemistry and chemical education. Abstracts. Minsk, Belarus, 2010. P. 68.

10. Родыгин К. С., Рубцова С. А., Кучин А. В., Полукеев В. А. Асимметрическое и хемоселективное окисление полифункциональных сульфидов // Тезисы докладов Всероссийской научной конференции с международным участием «Химия и медицина». Уфа, 2010. С. 289.

11. Родыгин К. С., Рубцова С. А., Кучин А. В., Полукеев В. А. Использование хиральных комплексов титана(IV) и ванадия(IV) при получении энантиомерно обогащенных сульфоксидов // Тезисы докладов Первой конференции серии ChemWasteChem: «Химия и полная переработка биомассы леса». Санкт-Петербург, 2010. С. 332.

12. Rodygin K. S., Rubtsova S. A., Kutchin A. V. Asymmetric Oxidation of Nitrogen Containing Heterocyclic Sulfides // 24TH International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur. Book of Abstracts. Florence, Italy, 2010. P. PA-26.

*Выражаю благодарность своему научному руководителю к.х.н. **Рубцовой Светлане Альбертовне** за руководство и постоянную поддержку в проведении данной работы.*

*Выражаю глубокую признательность директору Института химии Коми НЦ УрО РАН чл.-корр. РАН **Кучину Александру Васильевичу** за участие в руководстве над данной работой.*

*Автор приносит искреннюю благодарность сотруднику Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН к.х.н. **Слепухину Павлу Александровичу**, принимавшему участие в проведении и обсуждении рентгеноструктурных исследований.*

Заказ № 39 Тираж 120 экз.

Издательство Коми научного центра УрО РАН
167982, ГСП, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48